

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.
Vol. 18, 1980, pp. 163–168

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Elimination von inkorporiertem Blei unter biologischen Streßsituationen und Applikation von $\text{Na}_2\text{Ca-EDTA}$

Von Ina Schwörer¹⁾ und A. Kaul

Aus der Klinik für Radiologie, Nuklearmedizin und Physikalische Therapie, Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 23. Februar/22. August 1979)

Zusammenfassung: Bisher wird die Bleifreisetzung aus organischen Depots auf interne oder externe Streßsituationen bezogen. Wir konnten durch entsprechende Versuchsreihen an *jungen* Wistarratten diese These nicht bestätigen.

Durch intraperitoneale Injektion von ^{210}Pb -markiertem Bleiacetat (5 mg/kg Körpergewicht) wurde eine chronische Bleibelastung, d.h. hier über 20 Tage, provoziert. Nach Unterteilung in Gruppen wurden die Tiere unterschiedlichen biologischen Bedingungen ausgesetzt (Mangelernährung, Infektion); als Bezugsgruppe galten Ratten, die nach zeit- und dosisgleicher Applikation von Blei im weiteren Verlauf unter normalen Verhältnissen gehalten wurden. Weder Radioaktivität von Gesamtkörper und Femur – das Hauptdepotorgan Skelett repräsentierend – noch die Elimination ließen eine signifikante Abweichung der Gruppen voneinander erkennen.

Eine 4. Rattengruppe erhielt nach gleicher Bleiapplikation $\text{Na}_2\text{Ca-EDTA}$ (Natriumsalz des Calcium-Chelats von Ethylendiamintetraessigsäure). Eine Wirkung, gemessen an der ^{210}Pb -Aktivität von Gesamtkörper und Femur sowie an der relativen ^{210}Pb -Ausscheidung, war nach etwa 14 Tagen nicht mehr nachweisbar und bezog sich überwiegend auf eine Bleieliminierung aus dem Skelett (die Zellmembran bildet für das in parenchymatösen Organen intrazellulär gebundene Blei eine therapeutische Angriffsbarriere). Daraus ergibt sich die Konsequenz einer frühzeitig einsetzenden Behandlung bei Blei-Intoxikation und der Nutzlosigkeit einer "Dauertherapie".

Elimination of lead from rats under biological stress, and application of $\text{Na}_2\text{Ca-EDTA}$

Summary: It is currently thought that lead is released from organic depots in response to internal or external stress to the organism. Using young Wistar rats, we were unable to confirm this view.

Chronic lead levels, persisting over a period of 20 days, were achieved by the intraperitoneal injection of labelled (^{210}Pb) lead acetate into rats (5 mg/kg body weight). The animals were divided into four groups. One group was maintained normally as a control, while two others were subjected to stress, i. e. starvation and injection of an autolysate of bacteria, respectively. All three of these groups showed identical behaviour with respect to total body radioactivity, femur radioactivity (representing the chief skeletal depot), and excretion of radioactivity. The fourth group received $\text{Na}_2\text{Ca-EDTA}$ (sodium salt of the calcium chelate of ethylenediaminetetraacetic acid). The decrease of total body radioactivity and femur radioactivity, and the relative excretion of ^{210}Pb had almost levelled out by about 14 days, and was related mainly to the elimination of lead from the bones (in parenchymatous organs, the cell membrane forms a barrier to the therapeutic removal of intracellular lead). This illustrates the effectiveness of early treatment in lead poisoning, and the ineffectiveness of continuous therapy.

Einführung

Seit zu Anfang der zwanziger Jahre in den USA die Forschung über die Pharmakokinetik von Blei im menschlichen Organismus intensiviert wurde, richtete sich in gleichem Maße das wissenschaftliche Interesse auf die Behandlung der Blei-Intoxikation. Neben den

Sofortmaßnahmen zur Bekämpfung der akuten Vergiftungssymptomatik galten die Bemühungen dem Abbau von Blei-Depots im Organismus unter der Vorstellung, damit die Gefahr einer möglichen endogenen Reintoxikation zu bannen. Den entscheidenden Fortschritt in der Entwicklung eines spezifischen Antidots schreibt Klimmer (1) Kety & Letonoff zu, die 1941 Natriumcitrat als wasserlöslichen Komplex- bzw. Chelatbildner in die Therapie einführten. Nach einer Phase der

¹⁾ Neue Anschrift am Schluß der Arbeit.

Euphorie (2–5) weiß man heute die Effektivität der Komplexbildner realistisch einzuschätzen: Eine grundlegende Einschränkung der Wirkung ist durch die Tatsache gegeben, daß Kationen austauschende Chelate nicht die Zellmembran passieren können und somit das Blei im Zellinnern als fixiert anzusehen ist (1, 3, 6). Das extrazelluläre Stadium der Vergiftung, d.h. die Früh- oder Akut-Phase, bietet somit allein den therapeutischen Angriffspunkt (4, 7–10). Trotz Kenntnis ihres zeitlich begrenzten Wirkungsspektrums bilden die Komplexsalze die Basis für ein allgemein anerkanntes Therapiekonzept (11). Aber man blieb auf der Suche und Spekulationen und Hypothesen wurde ein weites Feld eröffnet. Endogene und exogene Streßsituationen mit Änderung der Stoffwechsellaage wie Fieber, Infektion, Gravidität, Mangelernährung wurden als auslösender Faktor für die Freisetzung von Blei aus den Depots, vor allem aus dem Skelett, angesehen (3, 11–21). Diese ohne Überprüfung sich hartnäckig haltenden Vorstellungen, schließlich die Verschickung von Schulkindern aus einer bleiexponierten Umgebung an die Nordsee (Milieu-Wechsel) (15) gaben den Anlaß für unsere experimentelle Studie.

Material und Methoden

Versuchsanordnung

Zur Verfügung standen 80 junge männliche Wistar-Ratten mit einem Ausgangsgewicht von $75 \text{ g} \pm 6,9 \text{ g}$.

Die Haltung erfolgte in Kunststoffkäfigen in Gruppen zu 10 Tieren. Die Tiere erhielten Standardfutter Altromin (mittlerer Bleigehalt $1,25 \text{ mg/kg}$ Trockenmasse) und Wasser ad libitum.

Im Zeitraum von 20 Tagen erhielt jedes Tier jeden 2. Tag (im ganzen $10 \times$) eine intraperitoneale Injektion von Bleiacetat (5 mg/kg Körpergewicht, enthaltend $10 \mu\text{Ci} = 370 \text{ kBq}$ ^{210}Pb).

Nach 20 Tagen erfolgte die Aufteilung in Gruppen zu 20 Tieren, die unterschiedlichen biologischen Bedingungen ausgesetzt wurden. Eine Änderung der Stoffwechsellaage wurde durch Nahrungsreduktion und durch Applikation eines konzentrierten Bakterienautolysats (Vaccineurin III, Südmedica GmbH, München) erzielt. Die Dosierung wurde derjenigen für einen erwachsenen Menschen angeglichen. Auf eine Überprüfung der Allgemeinreaktion bei den Ratten wurde verzichtet.

Gruppe 1: Nahrungsreduktion zunächst um 50 % des Normalbedarfs, nach Exitus von 5 Tieren am 16. Tag (t_{16}) Nahrungszulage auf 75 % des Normalbedarfs.

Gruppe 2: Normalhaltung

Gruppe 3: $2 \times$ wöchentlich $0,05 \text{ ml}$ Vaccineurin III i.m. (Autolysat von Streptokokken und *Bacterium prodigiosum*), Injektionsbeginn am 2. Tag nach letzter Bleiapplikation

Gruppe 4: $2 \times$ wöchentlich $0,5 \text{ ml}$ Ca-Edetat (Heyl & Co., Berlin) = $100 \text{ mg Na}_2\text{Ca-EDTA i.p.}$, Injektionsbeginn am 2. Tag nach letzter Bleiapplikation.

Die Tötung der Ratten erfolgte durch Äther, wöchentlich 2 Tiere je Gruppe.

Untersuchungsmethodik

Die ^{210}Pb -Aktivität wurde gammastrahlenspektrometrisch bestimmt:

- im Gesamtkörper (1 Tag nach letzter Bleiapplikation und am Tötungstag)
- im Gesamtfemur (beiderseits: am Tötungstag, freipräpariert).

Die Messung der beim β -Zerfall von ^{210}Pb -emittierten Gammaquanten der Energie $0,047 \text{ MeV}$ erlaubt eine quantitative Aus-

sage über die Bleianreicherung im Gesamtkörper und in den untersuchten Organproben.

Die Messung der Radioaktivität von Knochen wurde auf das Femur beschränkt als dem Skelettabschnitt mit der höchsten Stoffwechselaktivität und demzufolge entscheidenden Parameter für die Bleikinetik (22).

Ergebnisse

Für die Körpermasse der Ratten in den Gruppen 2 bis 4 (Abb. 1) sowie für die Bleikinetik der Gruppen 1 bis 3 (Abb. 2–5) ergaben sich durch Varianzanalyse bei dem Vergleich der jeweiligen zu den angegebenen Meßzeitpunkten errechneten Mittelwerte in den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Aus

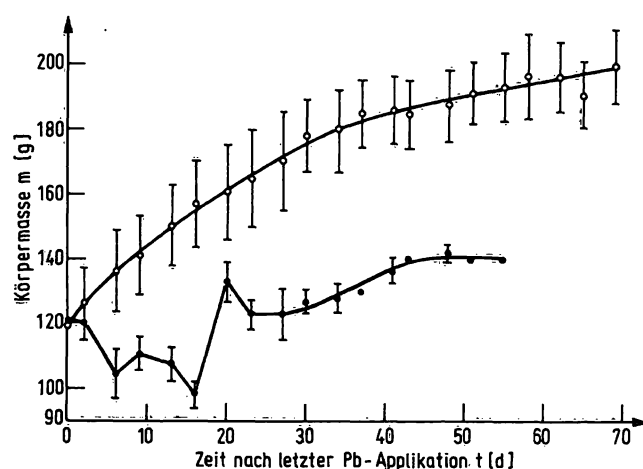


Abb. 1. Körpermasse als Funktion der Zeit (Mittelwertangaben mit Standardabweichungen).

t_0 : 1 Tag (d) nach letzter Bleiapplikation;

t_{70} : 71 Tage (d) nach letzter Bleiapplikation;

Gr. 2–4 (\circ — \circ) $n = 60$;

Gr. 1 (\bullet — \bullet) $n = 15$ (nach Exitus von 5 Tieren).

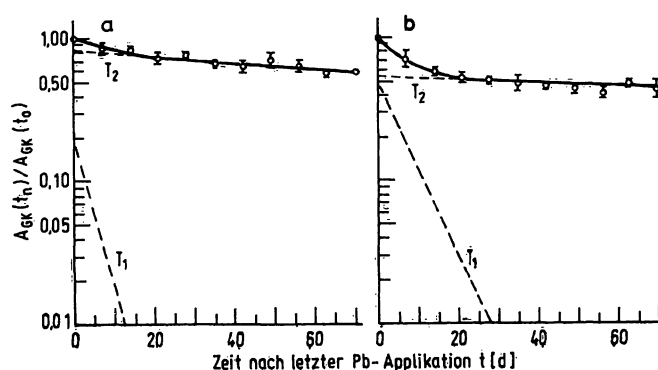


Abb. 2. Relative Radioaktivität des Gesamtkörpers als Funktion der Zeit (Mittelwertangaben mit Standardabweichungen).

a) Gruppe 1–3

b) Gruppe 4

$A_{GK}(t_0)$: ^{210}Pb -Gesamtkörperaktivität 1 Tag nach letzter Bleiapplikation;

$A_{GK}(t_n)$: ^{210}Pb -Gesamtkörperaktivität $n + 1$ Tag nach letzter Bleiapplikation ($\hat{=}$ Tötungszeit);

T_1, T_2 : Biologische Halbwertszeiten der beiden Komponenten der relativen ^{210}Pb -Gesamtkörperaktivität.

diesem Ergebnis wurde die Berechtigung abgeleitet, zwischen den Gruppen (2 bis 4 hinsichtlich Körpergewicht, 1 bis 3 hinsichtlich Bleikinetik) einen Gesamtmittelwert zu bestimmen.

Die Darstellung der Ergebnisse als Relativwerte (d.h. bezogen auf die Aktivität zum Zeitpunkt t_0 gleich erster Tag nach letzter Bleiapplikation) in Abbildung 2, 3 und 5 wurde gewählt, um von der Dosis der applizierten Aktivität unabhängig zu sein.

Während des Zeitraumes der Bleiapplikation (20 Tage) erfolgte in allen Gruppen eine stetige Gewichtszunahme, im Mittel von 75 g auf 120 g. In Abbildung 1 ist der Gewichtsverlauf (Massenzunahme) nach abgeschlossener Bleiapplikation aufgezeichnet.

Die Gewichtszunahme verlief in Gruppe 2–4 von $m(t_0) = 120$ g über $m(t_{55}) = 192$ g bis $m(t_{70}) = 200$ g.

In Gruppe 1 verstarben unter Nahrungsentzug von 50% des Normalbedarfs bis zum 16. Tag (t_{16}) 5 Tiere; unter Nahrungszulage auf 75% des Normalbedarfs stieg die Körpermasse der restlichen Tiere ($n = 15$) auf $m(t_{55}) = 140$ g.

Die Streßsituation ist mit dieser Gewichtskurve eindeutig gekennzeichnet.

Abbildung 2 gibt den Verlauf der relativen Radioaktivität des Gesamtkörpers wieder. Es sind 2 Komponenten zu erkennen: Eine erste Phase mit beschleunigter Ausscheidung von Blei, deren Anteil an der Gesamtelimination etwa ab 12. Tag zu vernachlässigen ist und eine zweite Phase, die sich durch eine retardierte Ausscheidung auszeichnet. Diesen beiden Verlaufs-Komponenten sind biologische Halbwertszeiten T_1 und T_2 zuzuordnen. Bei Auswertung der Meßergebnisse mit Hilfe einer Regressionsanalyse auf der Grundlage der gewählten Modelle werden folgende Zahlenwerte erhalten:

Gruppen 1–3: $T_1 = 3$ d
 $T_2 = 129$ d
 Gruppe 4: $T_1 = 5$ d
 $T_2 = 187$ d

Die Ausscheidungs-Kinetik ist darüber hinaus wie folgt zu beschreiben: Im Beobachtungszeitraum t_0 bis t_{70} ist in den Gruppen 1–3 eine Bleiausscheidung von 42 % eingetreten. Der Beitrag der ersten Komponente beträgt zum Zeitpunkt t_0 18,5%. Vom 12. Tag an verläuft die Bleiretention ausschließlich als zweite Komponente. In Gruppe 4 beträgt die Gesamtausscheidung 55 % bei einer Intensivierung von 23 % in den ersten 5 Tagen; der Anteil der ersten Komponente an der Gesamtretenion beträgt hierbei 45 %.

In Abbildung 3 sind die gemessenen und errechneten Werte für die relative Elimination der ^{210}Pb -Aktivität aus dem Gesamtkörper gegenübergestellt.

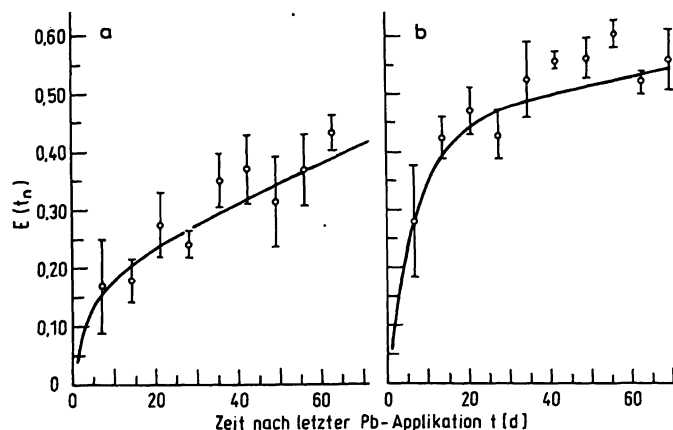


Abb. 3. Zeitlicher Verlauf der relativen ^{210}Pb -Elimination (Mittelwerte mit Standardabweichung).

— berechnet;

○ gemessen;

a) Gruppe 1–3

b) Gruppe 4

$$E(t_n) = 1 - \frac{A_{\text{GK}}(t_n)}{A_{\text{GK}}(t_0)}$$

$E(t_n)$: Relative Ausscheidung von ^{210}Pb im Zeitintervall t_0 bis t_n bezogen auf die ^{210}Pb -Gesamtkörperaktivität zum Zeitpunkt t_0 .

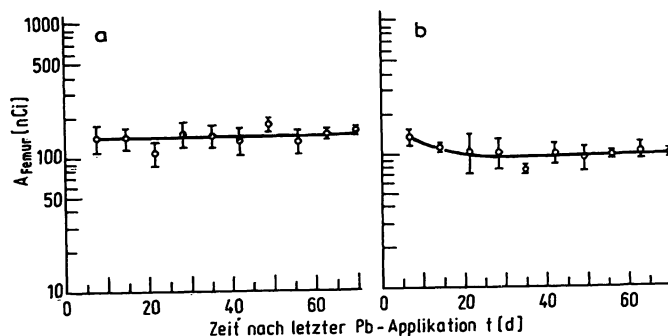


Abb. 4. ^{210}Pb -Aktivität im Femur (nCi) als Funktion der Zeit (arithmetischer Mittelwert mit Maximalabweichungen).

a) Gruppe 1–3

b) Gruppe 4

Werte in nCi; zur Umrechnung in SI-Einheiten:
 1000 nCi = 37 kBq.

Die Streubreite des auf der Grundlage eines Zweikompartiment-Modells für die Bleigesamtkörperkinetik berechneten zeitlichen Verlaufs der relativen Pb-Elimination stimmt innerhalb der Standardabweichung mit den aus den Gesamtkörpermessungen ermittelten Werte der Bleiausscheidung überein.

Aus dem Vergleich der Massen der Femora von Gruppe 1 mit denen der Gruppen 2–4 (Abb. 4) ergibt sich:

Die Reduktion des Körpergewichtes in Gruppe 1 bezieht sich lediglich auf das Weichteilgewebe, nicht auf Wachstum und Ausbildung des Skeletts; dementsprechend unterscheidet sich die ^{210}Pb -Aktivität der Femora nicht signifikant von den Werten der Gruppen 2 und 3.

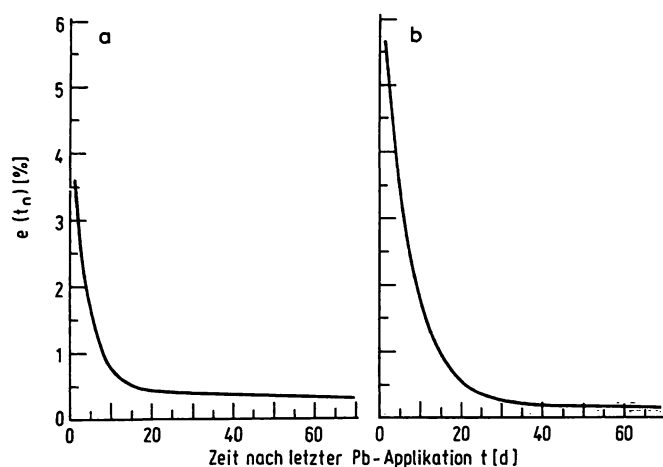


Abb. 5. Zeitlicher Verlauf der täglichen relativen ^{210}Pb -Elimination.

$e(t_n)$ = relative ^{210}Pb -Elimination/Tag d. h. tägliche ^{210}Pb -Elimination bezogen auf die ^{210}Pb -Gesamtkörperaktivität zum Zeitpunkt t_0 .

a) Gruppe 1–3
b) Gruppe 4

Ausgangswert: t_7 Gruppen 1–3 142,5 nCi = 5273 Bq
Gruppe 4 134,6 nCi = 4980 Bq
(nach zweimaliger Applikation von Ca-Edetat)

Gruppen 1–3 (Anzahl der Tiere = 60):

In einem Zeitintervall von $t_n = 7$ d

bis $t_n = 70$ d Aktivitätskonstanz
der Femora bei 142 nCi = 5254 Bq.

Gruppe 4 (Anzahl der Tiere = 20):

Initialer Abfall der ^{210}Pb -Aktivität im Femur in den ersten 16 Tagen auf etwa 103 nCi = 3811 Bq, im weiteren zeitlichen Verlauf (t_{24} bis t_{70}) Aktivitätskonstanz bei 98 nCi = 3626 Bq.

Die im Zeitintervall t_0 bis t_{70} um etwa 44 nCi = 1628 Bq $\approx 31\%$ niedrigere ^{210}Pb -Aktivität der Femora in Gruppe 4 ist auf die Bindung als PbEDTA während der ersten 16 Tage zu beziehen mit Intensivierung der Elimination der noch nicht integrierten Bleifraktion im Skelett.

Nach 16 Tagen ist Ca-Edetat weitgehend, nach 20 Tagen vollständig unwirksam.

Gruppen 1–3 dokumentieren, daß physiologische Stoffwechselvorgänge im Knochen in dem Beobachtungszeitraum t_0 bis t_{70} nicht zu einer meßbaren Bleifreisetzung führen.

Diskussion

Das pharmakokinetische Verhalten von Blei ist weitgehend bekannt: Ist die Ausscheidungsfunktion von Leber und Niere erschöpft, wird Blei in parenchymatösen Organen intrazellulär und im Skelett dem Calcium vergleichbar deponiert. Als Bezugsgröße für die Bleifixierung im Skelett hat dessen Stoffwechselaktivität zu

gelten (22): Im Wachstumsalter wird der Knochen zum Depot-Organ erster Ordnung. Das Bleiverteilungsmuster ist somit vom Entwicklungsstand des Organismus abhängig.

Grundsätzlich kann – durch welche Maßnahmen auch immer – nur das extrazelluläre Blei aus dem Organismus eliminiert werden. Physiologische Ab- und Umbauvorgänge im Knochen führen nur zögernd zu einer Bleifreisetzung (16, 23–25). Unsere Tierversuche (Ratten im Entwicklungsalter!) zeigten eine vergleichbare Bleikinetik im Streß und unter Normalbedingungen (Abb. 2, 3).

Die Aufzeichnungen der Arbeitsgruppe von *Valentin* (26) – Provokation einer Bleielimination durch Fieberstreß-Versuch am Menschen – sind für die Bestätigung unserer Ergebnisse nicht heranzuziehen, da für die Untersuchung keine bleibelasteten Probanden zur Verfügung standen.

Das Depot-Blei, das in das Hydroxylapatit integrierte Bleiion, bildet somit keinen Gefahrenherd für den Gesamtorganismus, d.h. keine endogene Intoxikationsquelle; am Ort der Einlagerung, im Knochen selbst, führt Blei jedoch zur Destruktion der Matrix (22) und stellt somit eine lokale Noxe dar – auf die Bedeutung für das Kindesalter (Möglichkeit erhöhter Bleifixierung) ist zu verweisen! Der Einsatz von therapeutischen Maßnahmen ist begründet, allerdings nur mit Hinblick auf die lokale Toxizität. Die Wirkung der Chelate beruht auf Ionenaustausch und Bildung eines neuen Chelat-Komplexes ohne Änderung des Moleküls (9, 10, 27–29). Als gut verträglich und wirksam wurde von vielen Seiten EDTA genannt (2–5); viele Veröffentlichungen dokumentieren entmutigende Resultate (4, 7–10).

Die Bleielimination wurde einmal vorwiegend aus dem Weichteilgewebe (10, 13, 30), zum anderen aus dem Skelett (6, 31) nachgewiesen. Recht einheitlich gilt als entscheidender Faktor für die Effektivität der Chelatbildner der frühzeitige Einsatz der Therapie (4, 7, 8, 10).

Unsere Tierversuche bestätigten generell die Effektivität von Ca-EDTA mit kontinuierlichem Abfall des Wirkungsgrades, der ungefähr 14 Tage nach der letzten Blei-Applikation nicht mehr nachweisbar war – ein Faktum von entscheidender Bedeutung für zeitlichen Einsatz und Dauer der Therapie. Einen Eindruck von der Blei-Kinetik unter den vorgegebenen differentiellen Ausgangsbedingungen vermittelt Abbildung 2. Die relative tägliche Blei-Elimination läßt sich aus dem zeitlichen Verlauf der ^{210}Pb -Gesamtkörperaktivität errechnen (Abb. 5). Im Zeitraum t_0 – t_{24} ist die tägliche Blei-Ausscheidung in Gruppe 4 deutlich erhöht im Vergleich zu der in den Gruppen 1–3. 24 Tage nach letzter Blei-Applikation beträgt die tägliche Blei-Elimination in allen Gruppen 0,4%/Tag. Im Zeitintervall t_{24} bis t_{71} ist dagegen die tägliche Blei-Ausscheidung der Gruppen 1–3 gegenüber Gruppe 4 erhöht. Daraus ist folgende Erklärung abzuleiten: Ca-

EDTA bedingt innerhalb der ersten 14 Tage eine Ausscheidungsintensivierung. Die in der Folgezeit zu beobachtende retardierte Ausscheidung im Vergleich zu den Gruppen 1–3 ist auf die Leerung des mobilisierbaren Blei-Pools zurückzuführen. In den Gruppen 1–3 verläuft die physiologische Bleimobilisation langsamer und gleichmäßiger und wird dadurch in der letzten Beobachtungsphase relativ größer als in Gruppe 4, ohne daß dadurch ein wesentlicher Einfluß auf die Gesamtelimination genommen wird.

EDTA wird sowohl beim Menschen als auch bei Ratten zu ungefähr 95 % über die Nieren ausgeschieden; neben der glomerulären Filtration wird eine aktive Sekretion in den Tubuli als wahrscheinlich angesehen (27). Vorgeschiedigte Nieren führen konsekutiv zu einer Änderung der Blei-Elimination. Dieses muß bei Therapieplanung (Applikationsart und Dosierung) Berücksichtigung finden, ebenso die nachgewiesenen toxisch bedingten Nierenläsionen durch EDTA (2, 13, 27).

Für eine Erklärung der relativ langen biologischen Halbwertszeit in der ersten Ausscheidungsphase von Gruppe 4 bieten sich zwei Hypothesen an:

1. Die Zeitdauer für einen Kationenaustausch Calcium gegen Blei bei an organische Substanzen gebundenem Blei (32),
2. die Nierenclearance, d.h. die physiologisch beschränkte Ausscheidungskapazität der Nieren mit einsetzender tubulärer Rückresorption, die um so intensiver sein wird, je größer das Bleiangebot ist. Die Nierenfunktion stellt damit einen limitierenden Faktor dar für die Effizienz einer Chelatstoßtherapie (hohe intravenöse Dosen!). Applikationsform und Dosierung der Chelate

haben direkten Einfluß auf die biologische Halbwertszeit und damit auf den Verlauf der Eliminationskurve.

Unsere Versuchsserie (Tiere im Entwicklungsstadium!) mit Aufstellung unterschiedlicher Bedingungen belegt die physiologische Blei-Elimination (Gruppen 1–3) aus dem Weichteilgewebe (Abb. 2, 3) bei konstanter Skelettbelastung (Abb. 4): Der Angriffspunkt von Ca-EDTA hingegen liegt im Knochen (die gemessenen Aktivitätswerte des Femur sind in Relation zum Gesamtskelett zu sehen) mit der Möglichkeit der Elimination des noch nicht fest integrierten Bleis, d.h. des Bleis aus noch löslichen Verbindungen, z.B. sekundärem Bleiphosphat. Die Intensität des Ablaufs von metabolischen Prozessen für Formation und Aufbau des Knochens ist entscheidend für die Effektivität der Chelatbildner, denn auch im wachsenden Skelett wechseln Ruhe- mit Aktionsphasen. Die Möglichkeit der Chelatwirkung nimmt mit der Integrierung als tertiäres Bleiphosphat in den Apatitkristall ab (9, 10). Der Bleimetabolismus ähnelt in seiner Biokinetik weitgehend dem des Calcium, darauf basierend ist eine Beeinflussung des Bleistoffwechsels durch kurzfristige Streßsituationen nicht zu erwarten. Anders wird sicher die Reaktion auf Vorgänge sein, die den Knochenstoffwechsel selbst verändern wie physische Inaktivität, Tumor, Entzündung. Der Beleg dafür bleibt späteren Experimenten vorbehalten.

Die aus den Tierversuchen abzuleitenden Ergebnisse über die Elimination von Blei sind nicht uneingeschränkt auf den Menschen zu übertragen, da Variationen im Biochemismus (Zellfunktion, Regenerationsfähigkeit) und in der Zellstruktur sowie die organische Wachstumspotenz metabolische Abweichungen bedingen. Unsere Ergebnisse spiegeln jedoch biologische Reaktionsabläufe wider, die in ihrem Aussagegehalt grundsätzlich übertragbar sind.

Literatur

1. Klimmer, O. R. (1968), *Arch. Toxikol.* 24, 15–29.
2. Bister, F. & Franke, W. (1970), *Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg.* 5, 225–228.
3. Foreman, H. (1961), *Fed. Proc.* 20, Suppl. 10, 191–196.
4. Jarosch, M. (1976), *Tiëxperimentelle Untersuchungen über die Ausscheidungsintensivierung von Blei durch Applikation von Chelatbildnern*. Med. Dissertation Freie Universität Berlin.
5. Lange, J. (1964), *Berliner Med.* 15, 109–115.
6. Hammond, P. B., Aronson, A. L. & Olson, W. C. (1967), *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 157, 196–206.
7. Berner, W. (1973), *Tiëxperimentelle Untersuchungen zum Problem der Dekorporierung von radioaktiven Metallionen*. Med. Dissertation Freie Universität Berlin.
8. Catsch, A. (1962), *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 12, 924–930.
9. Catsch, A. (1968), *Dekorporierung radioaktiver und stabiler Metallionen*. Verlag K. Thiernig, München.
10. Heller, H. J. & Catsch, A. (1959), *Strahlentherapie* 109, 464–482.
11. Remy, R. (1956), *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 63, 385–388 und 405–409.
12. Aub, J. C., Robb, G. P. & Rossmeisl, E. (1932), *Amer. J. Publ. Health* 22, 825–830.
13. Browder, A. A., Joselow, M. M. & Louria, D. B. (1973), *Medicine* 52, 121–139.
14. Byers, R. K. (1959), *Pediatrics* 23, 585–603.
15. Einbrodt, H. J., Schultze, E.-G., Schröder, A. & Rosmanith, J. (1976), *Öff. Gesundh.-Wesen* 38, 378–382.
16. Lehnert, G., Schaller, K.-H. & Szadkowski, D. (1970), *Med. Monatsschr.* 24, 51–54.
17. McKhann, Ch. F. & Vogt, E. C. (1933), *J. Amer. Med. Ass.* 101, 1131–1135.
18. Prigge, E. & Hapke, H.-J. (1972), *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 79, 475–482.
19. Rjasanow, B. A. (1961), *Herstellung von Schwermetallen als Quelle der Luftverschmutzung*. In: *Anleitung zur Kommunalhygiene* (Krotkow, F. G. ed.) Bd. I, 251, Moskau.
20. Stöfen, D. (1975), *Notabene medici* 5, 8–14.
21. Wagner, K.-H., Siddiqi, I. & Umran, M. (1974), *Ärztl. Praxis* 26, 1453–1456.
22. Schwörer, I. (1975), *Die Problematik des röntgenologischen Nachweises von Blei im Knochen*. Med. Habil.-Schrift Freie Universität Berlin.
23. Martin, H. & Berger, O. (1973), *Med. Welt* 24, 589–592.
24. Reinl, W. (1955), *Arch. Gewerbepathol.* 13, 721–736.

25. Vogt, E. C. (1932), J. Amer. Med. Ass. 98, 125–129.
26. Bost, H. P., Lindner, R., Schaller, K. H. & Valentin, H. (1978), Die Beeinflussung des Bleistoffwechsels durch erhöhte Körpertemperatur. Blei und Umwelt II, BGA-Bericht 1/1978, Bundesgesundheitsamt Berlin-Dahlem.
27. Harmuth-Hoene, A. E. (1967), Strahlentherapie 134, 110–122.
28. Havlíček, F., Bohne, F. & Zorn, H. (1968), Strahlentherapie 136, 604–608.
29. Planas-Bohne, F. (1972), Arzneim.-Forsch. (Drug. Res.) 22, 1426–1433.
30. Kehoe, R. A. (1961), Fed. Proc. 20, Suppl. 10, 196–199.
31. Hammond, P. B. (1971), Toxicol. Appl. Pharmacol. 18, 296–310.
32. Lesch, R. (1968), Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 52, 542–547.

Prof. Dr. I. Schwörer
Radiologische Klinik
Universitätsklinikum Charlottenburg
Freie Universität Berlin
Spandauer Damm 130
1000 Berlin 19